



①⑨ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

①⑫ **Off enlegungsschrift**
①⑩ **DE 198 56 789 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
A 23 L 1/305

②① Aktenzeichen: 198 56 789.8
②② Anmeldetag: 9. 12. 1998
④③ Offenlegungstag: 15. 6. 2000

DE 198 56 789 A 1

⑦① Anmelder:
N.V. Nutricia, Zoetermeer, NL

⑦④ Vertreter:
Köster, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 82131
Gauting

⑦② Erfinder:
Sawatzki, Günther, Dr., 35516 Münzenberg, DE;
Boehm, Günther, Dr., 61209 Echzell, DE; Georgi,
Gilda, Dr., 61381 Friedrichsdorf, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Thymuswachstumsstimulierende Säuglingsnahrung
⑤⑦ Bereitgestellt wird eine thymuswachstumsstimulierende Säuglingsnahrung, die im wesentlichen aufgebaut aus einer Fett- sowie Kohlenhydratkomponente und einer Proteinkomponente tierischen oder pflanzlichen oder tierischen und pflanzlichen, jedoch nicht humanen Ursprungs, wobei die Proteinkomponente aufgebaut ist aus intakten Proteinen, hydrolysierten Proteinen, Peptiden oder deren Bestandteilen, oder von nicht an Peptide oder Proteine gebundenen Aminosäuren oder einer Mischung davon. Diese Säuglingsnahrung zeichnet sich dadurch aus, daß die Gesamtmenge an Arginin mindestens 3,7 g pro 100 g der insgesamt vorhandenen Aminosäuren beträgt und
daß sie Zink (berechnet als elementares Zink) in einer Menge von mindestens 40 mg pro 100 g der insgesamt vorhandenen Aminosäuren enthält.

BEST AVAILABLE COPY

DE 198 56 789 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine thymuswachstumsstimulierende Säuglingsnahrung, eine Proteinkomponente zur Herstellung einer derartigen Säuglingsnahrung und die Verwendung dieser Proteinkomponente zur Stimulierung des Thymuswachstums bei Säuglingen.

Bei der Geburt ist das menschliche Immunsystem noch relativ unreif. Der Thymus spielt dabei vor allem für die Reifung der T-Zellen eine sehr wichtige Rolle. Unreife T-Zellen aus dem Knochenmark werden im Thymus zu immunkompetenten T-Zellen ausdifferenziert. Der Thymus ist besonders in den ersten Lebensmonaten aktiv, später wird das Organ zurückgebildet.

Die Regulation der Thymusfunktion erfolgt durch eine sehr komplexe und sehr speziesspezifische hormonelle Regulation. Dabei sind noch viele Fragen ungeklärt.

In neueren Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die Thymusgröße beim menschlichen Säugling auch von der Nahrung abhängt. Kinder, die Muttermilch erhalten, haben einen signifikant größeren Thymus als Kinder, die eine Formelnahrung erhalten. Außerdem ist bekannt, daß mit Muttermilch ernährte Kinder auf Impfungen im ersten Lebensjahr mit einer stärkeren Antikörperproduktion reagieren als dies Kinder mit Formelnahrung tun. Die Ursache für diese Unterschiede ist aus den bisherigen Untersuchungen am Menschen nicht abzuleiten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Wege aufzuzeigen, mit denen das Thymuswachstum angeregt wird, so daß es in etwa demjenigen bei der Ernährung mit Muttermilch entspricht.

Gelöst wird diese Aufgabe durch die Lehre der Ansprüche.

Überraschenderweise wurde nämlich festgestellt, daß die Verwendung von Arginin-reichen Säuglingsnahrungen bei gleichzeitiger Supplementierung mit Zink dazu beiträgt, das Thymuswachstum und die Thymusfunktion während der Säuglingsperiode zu stimulieren. Dies führt z. B. zur Erhöhung des Thymusgewichtes bei formelernährten Säuglingen, wodurch der Unterschied zu gestillten Säuglingen reduziert oder sogar ausgeglichen werden kann.

Um die gewünschte Wirkung zu erzielen, müssen somit sowohl Arginin als auch Zink dem kindlichen Organismus in ausreichender Menge zugeführt werden.

Um dieses Ziel zu erreichen, kann man Arginin und Zink zu üblichen Säuglingsnahrungen hinzufügen. Die in der Säuglingsnahrung enthaltene Gesamtmenge an Arginin muß dabei mindestens 3,7 g Arginin/100 g Aminosäuren betragen. Gleichzeitig muß soviel Zink zugesetzt werden, daß ein Zinkgehalt von mindestens 40 mg pro 100 g der insgesamt vorhandenen Aminosäuren erreicht wird. Im Falle von bovinen Milchproteinen sollte dazu die supplementierte Menge Arginin mindestens 0,5 g/100 g Nahrungsprotein betragen.

Der gewünschte Arginin- und Zinkgehalt in der Säuglingsnahrung kann durch Zugabe besonders argininreicher Proteine oder Peptide, bzw. durch Zugabe von nicht an Proteine und Peptide gebundenem Arginin zusammen mit Zinkverbindungen wie Zinksalzen, oder durch Arginin-Zinkkomplexe, erreicht werden. Zu diesen argininreichen Proteinen und Peptiden zählen z. B. Leguminosenproteine, wie Sojaproteine und Erbsenproteine, und die Peptide davon. Zu den Zinkverbindungen zählen Zinkacetat, -gluconat, -chlorid, -lactat, -sulfat, -citrat und -oxid. Bei dem nicht an Proteine oder Peptide gebundenen Arginin handelt es sich dabei zweckmäßigerweise um die L-Form.

Der Kern der vorliegenden Erfindung besteht somit darin, daß man einem Säugling zum Erreichen eines normalen Thymuswachstums eine arginin- und zinkangereicherte

bzw. arginin- und zinkreiche Nahrung verabreicht.

Zweckmäßigerweise wird dazu Arginin und Zink einer Säuglingsnahrung und insbesondere der Proteinkomponente dieser Säuglingsnahrung einverleibt.

Allerdings ist es auch möglich, argininreiche Proteine oder Peptide bzw. nicht an Proteine und Peptide gebundenes Arginin zusammen mit dem Zink zusätzlich zu einer üblichen Säuglingsnahrung bzw. Formelnahrung zu verabreichen. So kann beispielsweise freies Arginin zusammen mit Zink in geeigneter Form dem Säuglingskörper einverleibt werden, beispielsweise indem dieser Zusatz aus Arginin und Zink einer üblichen Säuglingsnahrung bei deren Zubereitung einverleibt wird oder indem dieser Zusatz dem Kind getrennt von der Säuglingsmilchnahrung, jedoch in einem kurzen zeitlichen Abstand davon verabreicht wird. Es ist jedoch bevorzugt, Arginin und Zink in die zu verfütternde Säuglingsnahrung von vorne herein einzuverleiben.

Die erfindungsgemäße Säuglingsnahrung bzw. Formelnahrung enthält somit neben einer üblichen Fettkomponente und einer üblichen Kohlenhydratkomponente auch eine Proteinkomponente mit einem Arginingehalt von mind.

3,7 g pro 100 g der insgesamt vorhandenen Aminosäuren. Als Proteinkomponente können dabei übliche intakte Proteine, hydrolysierte Proteine, Peptide oder deren Bestandteile oder eine oder mehrere nicht an Peptide oder Proteine gebundene L-Aminosäure(n) eingesetzt werden. Zweckmäßigerweise stellt die Proteinkomponente eine Mischung einer oder mehrerer dieser Bestandteile dar.

Für die Herstellung der Proteinkomponente können somit alle üblichen Proteine und deren Bausteine oder Fraktionen, die schon bisher zur Herstellung von Formelnahrungen und Säuglingsnahrungen eingesetzt werden, Anwendung finden. Die Art der Ausgangsbestandteile ist dabei nicht entscheidend, vielmehr kommt es auf den Gehalt an Arginin an.

Derartige Proteine und Peptide können auch mit einer oder mehreren nicht an Peptide oder Proteine gebundene Aminosäure(n) vermischt sein. Zu diesen Aminosäuren zählen nicht nur die freien Aminosäuren sondern auch deren Salze, Ester und weitere übliche Derivate.

Ein Anwendungsgebiet der Erfindung betrifft beispielsweise Säuglingsnahrungen auf Kuhmilchbasis. Übliche Säuglingsnahrungen dieser Art enthalten ausschließlich aus der Kuhmilch stammende Proteine, Peptide bzw. deren Hydrolysate. Um den gewünschten Arginingehalt zu erreichen, kann man die genannten argininreichen Proteine, Peptide sowie deren Hydrolysate hinzugeben, beispielsweise Sojaproteine und -peptide. Zusätzlich oder statt dessen kann man nicht an Proteine oder Peptide gebundenes Arginin zusetzen. Den gewünschten Zinkgehalt erreicht man durch Zugabe der genannten Zinkverbindungen.

Unter einer Formelnahrung wird im Rahmen der vorliegenden Unterlagen eine künstlich hergestellte Säuglingsnahrung bzw. Babynahrung einschließlich Säuglingsmilchnahrung etc. verstanden, die unter Verwendung von tierischen und/oder pflanzlichen einschließlich gegebenenfalls microbiellen Ausgangsstoffen hergestellt wurden, wobei diese Ausgangsstoffe jedoch nicht humanen Ursprungs sind. Es können somit alle für die Herstellung von derartigen künstlichen Formelnahrungen bekannten und/oder geeigneten Ausgangsstoffe eingesetzt werden. Entscheidend ist lediglich der Arginin- und Zinkgehalt.

Bekanntlich enthalten 100 g Protein bzw. Peptid mehr als 100 g Aminosäuren, da bei der Aufspaltung der das Peptid bzw. Protein bildenden Aminosäuresequenz Wasser eingelagert wird, so daß die Summe der aus einem Protein bzw. Peptid entstandenen Aminosäuren größer als 100 g ist.

Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, beziehen sich die Grammangaben bezüglich der Argininmenge und auch

bezüglich der insgesamt vorhandenen Aminosäuren auf das in Gramm ausgedrückte Molekulargewicht der freien Aminosäuren abzüglich des Molekulargewichtes von Wasser. Dies gilt somit unabhängig davon, in welcher Form die jeweiligen Aminosäuren gebunden sind (z. B. Peptid, Protein) oder nichtgebunden sind (z. B. freie Aminosäuren, Salze, Ester und andere übliche Derivate). Die Berechnung erfolgt somit auf Basis der um den Wasseranteil reduzierten Molekulargewichte der jeweiligen Aminosäuren. Gleiches gilt für die Angabe, daß erfindungsgemäß mindestens 40 mg Zink pro 100 g der insgesamt vorhandenen Aminosäuren eingesetzt wird. Auch in diesem Falle gehen die Molekulargewichte der Aminosäuren ohne den Wasseranteil in die Berechnungen ein. Die angegebene Zinkmenge ist dabei als elementares Zink angegeben, unabhängig davon, in welcher Form das Zink (beispielsweise als Zinksalz) eingesetzt wird.

Wenn im Rahmen der vorliegenden Unterlagen davon die Rede ist, daß die Gesamtmenge an Arginin mindestens 3,7 g pro 100 g der insgesamt vorhandenen Aminosäuren beträgt, dann sind damit auch alle Werte höher als 3,7 g offenbart. So kann erfindungsgemäß beispielsweise eine Argininsgesamtmenge von 3,8 g, 3,9 g, 4,0 g, 4,1 g, 4,2 g, 4,3 g, 4,4 g, 4,5 g, 4,6 g usw. zur Anwendung gebracht werden. Gleiches gilt für die Menge an Zink, die mindestens 40 mg pro 100 g der insgesamt vorhandenen Aminosäuren beträgt. Durch diese Angabe sind zumindest alle höheren ganzzahligen Werte für die Mindestgesamtmenge an Zink offenbart, beispielsweise 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 und 50 mg usw. Zweckmäßigerweise beträgt der Zinkgehalt 40-67 mg.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform liegen 10 bis 80 Gew.-% des insgesamt vorhandenen Arginins als nicht an Proteine oder Peptide gebundenes Arginin vor. Es kann sich dabei um, wie bereits oben dargelegt, die freie Aminosäure Arginin oder um einfache Salze und Derivate bzw. Mischungen davon handeln.

Durch den Ausdruck 10 bis 80 Gew.-% sind alle dazwischenliegenden Werte und insbesondere alle ganzzahligen Werte und auch alle in den Bereich von 10 bis 80 Gew.-% fallenden kleineren Bereichswerte offenbart. So können beispielsweise 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 usw. bis 80 Gew.-% bzw. 10 bis 79, 78, 77, 76, 75, 74, 73, 72, 71, 70, 69, 68, 67, 66, 65, 64, 63, 62, 61, 60 usw. Gew.-% des insgesamt vorhandenen Arginins als nicht an Proteine oder Peptide gebundenes Arginin vorliegen.

Ferner ist es bevorzugt, als Proteine und Peptide insbesondere solche einzusetzen, die argininreich sind.

Das Zink wird erfindungsgemäß vorzugsweise in Form von Zinksalzen und/oder Arginin-Zink-Komplexen eingesetzt.

Somit können alle für Säuglingsnahrungen bzw. Säuglingsmilchen geeigneten Proteinrohstoffe mit Arginin und/oder argininreichen Proteinen und argininreichen Peptiden sowie mit Zink supplementiert und für die Herstellung von Formelnahrungen verwendet werden.

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Beispielen näher erläutert, welche verschiedene Proteinkomponenten bzw. Proteinmischungen beschreiben. Diese Proteinmischungen können durch einfaches Vermengen der dort aufgeführten Bestandteile erhalten werden. Aus diesen Proteinmischungen kann man dann auf per se bekannte Weise Säuglingsnahrungen bzw. Formelnahrungen herstellen, indem man die Proteinmischung mit der erforderlichen Fettkomponente und Kohlenhydratkomponente auf per se bekannte Weise vermischt. Des weiteren können auch übliche und geeignete Zusätze den Säuglingsnahrungen einverleibt werden. Dazu zählen beispielsweise Vitamine, Spurenelemente usw.

Die in den folgenden Beispielen aufgeführten argininangereicherten Proteinmischungen dienen als Basis zur Herstellung von Säuglingsnahrungen die geeignet sind, das Thymuswachstum zu stimulieren.

Beispiel 1: Proteinmischung auf der Basis von entmineralisiertem Sauermolkenpulver und Na-Caseinat. Das Molkenprotein-Casein-Verhältnis beträgt 60 : 40

Entmineralisiertes Sauermolkenpulver (13,5 % Protein)	90,9 kg
Na-Caseinat (89,9 % Protein)	9,1 kg
L-Arginin	0,4 kg
Zinksulfat-Monohydrat	29,9 g

Die Aminosäurezusammensetzung dieser argininangereicherten Proteinmischung ist folgender Tabelle zu entnehmen

	g/100 g Aminosäuren
Asp	8,7-9,6
Thr	4,4-4,9
Ser	4,5-5,5
Glu	17,5-19,3
Pro	6,8-7,6
Gly	1,6-2,0
Ala	3,5-4,2
Cys	1,7-2,1
Val	4,6-5,6
Met	2,2-2,7
Ile	4,3-5,3
Leu	9,6-10,6
Tyr	2,9-3,6
Phe	3,7-4,5
His	2,4-2,9
Lys	8,5-9,4
Arg	4,5-5,5
Trp	1,4-1,7

Beispiel 2: Proteinmischung auf der Basis von Süßmolkenproteinkonzentrat und Na-Caseinat. Das Molkenprotein-Casein-Verhältnis beträgt 50 : 50

BEST AVAILABLE COPY

Süßmolkenproteinkonzentrat (79,8 % Protein)	53,5 kg
K-Caseinat (91,6 % Protein)	46,5 kg
L-Arginin	2,9 kg
Zinksulfat-Monohydrat	126,1 g

Die Aminosäurezusammensetzung dieser argininangereicherten Proteinmischung ist folgender Tabelle zu entnehmen

	g/100 g Aminosäuren
Asp	7,8-8,6
Thr	5,1-5,6
Ser	4,7-5,7
Glu	17,7-20,5
Pro	7,5-8,2
Gly	1,4-1,8
Ala	3,1-3,8
Cys	1,7-2,1
Val	4,8-5,8
Met	2,3-2,8
Ile	4,5-5,5
Leu	8,8-9,7
Tyr	3,7-4,4
Phe	3,6-4,3
His	2,1-2,5
Lys	7,8-8,7
Arg	5,6-6,2
Trp	1,4-1,7

Patentansprüche

1. Thymuswachstumsstimulierende Säuglingsnahrung im wesentlichen aufgebaut aus einer Fett- sowie Kohlenhydratkomponente und einer Proteinkomponente tierischen oder pflanzlichen oder tierischen und pflanzlichen, jedoch nicht humanen Ursprungs, wobei die Proteinkomponente aufgebaut ist aus intakten Proteinen, hydrolysierten Proteinen, Peptiden oder deren Bestandteilen, oder von nicht an Peptide oder Proteine gebundenen Aminosäuren oder einer Mischung davon, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Gesamtmenge an Arginin mindestens 3,7 g pro 100 g der insgesamt vorhandenen Aminosäuren beträgt

und

daß sie Zink (berechnet als elementares Zink) in einer Menge von mindestens 40 mg pro 100 g der insgesamt vorhandenen Aminosäuren enthält.

2. Säuglingsnahrung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 10 bis 80 Gew.-% des insgesamt vorhandenen Arginins als nicht an Proteine oder Peptide gebundenes Arginin vorliegt.

3. Säuglingsnahrung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie argininreiche Proteine, Proteinhydrolysate, Peptide oder hydrolysierte Peptide oder Mischungen davon enthält.

4. Säuglingsnahrung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie das Zink in Form eines oder mehrerer Zinksalzen oder als Arginin-Zinkkomplex oder als Mischung davon enthält.

5. Säuglingsnahrung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Proteine und Peptide Mischungen aus Sojaproteinen und Kuhmilchproteinen bzw. deren Peptiden enthält.

6. Säuglingsnahrung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie weitere, für Säuglingsnahrungen übliche und geeignete Zusätze enthält.

7. Säuglingsnahrung nach einem der vorhergehenden Ansprüche auf Kuhmilchbasis dadurch gekennzeichnet, daß sie mit argininreichen Proteinen, argininreichen Peptiden, argininreichen Proteinhydrolysaten, argininreichen Peptidhydrolysaten oder mit nicht an Proteine oder Peptide gebundenem Arginin oder mit Mischungen davon versetzt ist.

8. Proteinkomponente tierischen oder pflanzlichen oder tierisch und pflanzlichen, jedoch nicht humanen, Ursprungs zur Herstellung von Säuglingsnahrungen aufgebaut aus intakten Proteinen, hydrolysierten Proteinen, Peptiden oder deren Bestandteilen oder von nicht an Peptide oder Proteine gebundenen Aminosäuren oder einer Mischung davon, dadurch gekennzeichnet,

daß die Gesamtmenge an Arginin mindestens 3,7 g pro 100 g der insgesamt vorhandenen Aminosäuren ausmacht und

daß sie Zink (berechnet als elementares Zink) in einer Menge von mindestens 40 mg pro 100 g der insgesamt vorhandenen Aminosäuren enthält.

9. Proteinkomponente nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie Proteine, Peptide, Arginin und Zink gemäß mindestens einem der Ansprüche 2 bis 6 enthält.

10. Verwendung von Arginin zusammen mit Zink zur Stimulierung des Thymuswachstums bei Säuglingen.

11. Verwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet,

daß das Arginin eine Proteinkomponente tierischen oder pflanzlichen oder pflanzlich und tierischen, jedoch nicht humanen, Ursprungs einverleibt ist, die aus intakten Proteinen, hydrolysierten Proteinen, Peptiden oder deren Bestandteilen oder von nicht an Peptide oder Proteine gebundenen Aminosäuren oder einer Mischung davon, aufgebaut ist, wobei die Gesamtmenge an Arginin mindestens 3,7 g pro 100 g der insgesamt vorhandenen Aminosäuren ausmacht, und daß das Zink (berechnet als elementares Zink) in einer Menge von mindestens 40 mg pro 100 g der insgesamt vorhandenen Aminosäuren eingesetzt wird.

12. Verwendung nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß Proteine, Peptide, Arginin und Zink gemäß mindestens einem der Ansprüche 2 bis 6

eingesetzt werden.

5

10

15

20

25

30

35

BEST AVAILABLE COPY

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

BEST AVAILABLE COPY